

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de chirurgie
Clinique d'orthopédie et de traumatologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Willy TAILLARD

CALCITONINE ET GUERISON DES FRACTURES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bozidar **DURIC**

de

UGLJEVIK (Yougoslavie)

Thèse No 3732

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de chirurgie
Clinique d'orthopédie et de traumatologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Willy TAILLARD

CALCITONINE ET GUERISON DES FRACTURES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bozidar DURIC

de

UGLJEVIK (Yougoslavie)

Thèse No 3732

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Willy Taillard, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 mars 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3732



J'exprime ma profonde reconnaissance au professeur Willy Taillard qui m'a constamment guidé et conseillé durant la préparation de ce travail.

Je remercie très sincèrement le docteur M. Ram et le professeur A. Donath pour le travail de médecine nucléaire indispensable à cette thèse.

Je remercie aussi Monsieur P. Vuagnat de son aide si efficace dans l'élaboration et l'interprétation des données statistiques.

A MES ENFANTS

CALCITONINE ET GUERISON DES FRACTURES

Résumé

Nos connaissances actuelles de l'action de la Calcitonine sur le tissu osseux permettaient de penser qu'elle pourrait avoir une influence favorable sur la guérison des fractures. Nous avons tenté de mettre en évidence une telle action de la Calcitonine en comparant deux groupes de patients souffrant de fractures de jambe traitées par extension et appareil plâtré. Un premier groupe de 15 patients a reçu 5 unités de Calcitonine durant 6 jours par semaine et pendant 12 semaines alors que le second groupe de 15 patients servait de témoin. 3 paramètres ont été utilisés pour apprécier l'influence de la Calcitonine :

L'évolution clinique et radiologique de la consolidation de la fracture ainsi que l'évolution de scintigraphie après injection intra-veineuse de diphosphate marqué au Technicium 99^m et analysé au cours de la phase vasculaire et au cours de la phase de captation osseuse.

Si aucune modification de l'évolution clinique et radiologique n'est décelable chez les patients traités, ceux-ci présentent par contre une diminution plus rapide que les témoins de l'indice de vascularisation de leur foyer de fracture au cours de la période de contrôle de 3 mois.

Introduction

C'est en 1961 que Copp (6) a découvert la deuxième hormone réglant le métabolisme phosphocalcique et l'a baptisée Calcitonine. Elle est de nature polypeptidique élaborée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde chez les mammifères alors qu'elle est produite par les cellules du corps ultimobranchial chez les requins, les poulets ou les dindes (1, 7). Dès 1963, Hirsch et Munson (17, 18) mettaient à la disposition des chercheurs des extraits plus ou moins purifiés de cette hormone. Elle faisait alors l'objet de très nombreuses recherches expérimentales et cliniques pour préciser son action sur le tissu osseux normal et pathologique.

Milhaud, Perault et coll. (23, 25, 26, 33) montrent que la Calcitonine provoque chez l'homme et chez le rat une nette hypocalcémie associée à un arrêt du catabolisme osseux. Comparant son action avec celle de la parathormone, ils montrent que contrairement à cette dernière, la Calcitonine ne semble pas avoir d'action directe sur l'absorption intestinale du calcium ni sur son élimination urinaire et qu'elle agisse directement en inhibant la résorption osseuse par ostéoclasie. La Calcitonine se comporte donc comme une hormone antagoniste de la parathormone dans la régulation de la calcémie. Par contre, ces deux hormones ne sont pas antagonistes en ce qui concerne la phosphatémie. La Calci-

tonine est hypophosphatémiant du fait de son action au niveau du tissu osseux et la parathormone provoque une hypophosphatémie d'origine rénale. Leurs actions hypophosphatémiantes s'ajoutent donc. C'est la thyroxine qui joue un rôle antagoniste de ces deux hormones par un mécanisme inhibiteur.

Duriez et Flautre (9,10) pensent que l'effet de la Calcitonine ne se limiterait pas à une inhibition de la résorption de l'ostéoclasie mais stimulerait également l'ostéogénèse en favorisant une fixation calcique péri-ostéocytaire. Ce mécanisme pourrait avoir un grand intérêt pratique en favorisant la guérison d'un foyer de fracture par diminution de la résorption osseuse au niveau des foyers fracturaires et par stimulation de la fixation calcique dans le cal en formation.

Un tel effet a d'ailleurs pu être mis en évidence chez les malades souffrant d'une maladie de Paget et traités par la Calcitonine. Non seulement cette dernière a une action favorable sur la symptomatologie subjective, (douleurs, raideurs, possibilités d'appui, surdité ou symptômes neurologiques associés) mais améliore les paramètres radiographiques et biochimiques (12,14,20,21). Bloch, Michel et coll. (4,24,19) ont mentionné des effets comparables dans le traitement des ost poroses, Duriez 1974 (11), mettait en évidence une augmentation de la minéralisation osseuse par la Calcitonine chez des enfants souffrant d'osteogenesis imperfecta à l'aide de microradiographies de biopsies osseuses, et nos premières recherches effectuées sur quelques patients souffrant de fractures de la cheville et traités par Calcitonine nous ont permis de penser que cette dernière pourrait avoir également une action favorable sur la formation du cal.

Les préparations de Calcitonine actuellement disponibles sont des extraits préparés à partir de la thyroïde de porc ou de saumon. Plus récemment, une Calcitonine synthétique a été mise sur le marché. L'hormone est dos e en milli-unités internationales (Medical Research Council - MRC) (6). Des dosages comparatifs entre la Calcitonine de synthèse et les Calcitonines d'extraction sont encore difficilement comparables de sorte qu'il reste malaisé d'établir une posologie tout à fait certaine (1). La plupart des auteurs ont relevé la tolérance généralement bonne de l'hormone avec cependant des effets secondaires possibles tels que nausées, malaise général, somnolence, éruptions cutanées, en particulier chez les sujets jeunes. Les cliniciens préfèrent donc en général utiliser cette hormone à doses faibles pour éviter ces effets secondaires ainsi qu'une réaction hyperparathyro dienne toujours possible (19).

Nous avons suivi ces suggestions et traité nos malades par de petites doses de Calcitonine, c'est-à-dire 5 u. MRC de la préparation de Calcitonine porcine fabriquée par les Laboratoires Roussel de Paris que nous remercions de leur collaboration dans la préparation et la réalisation de cette étude.

TABLEAU No. 1

30 fractures de jambe.

Age : 16 à 46 ans (moyenne 31 ans)

Types de fractures :

Fractures transverses	: 7
Fractures isolées du tibia	: 3
Fractures spiroïdes	: 14
Fractures multifragmentaires	: 5
Fracture bifocale	: 1

Mécanisme de la fracture :

Fractures de ski	: 18
Fractures de football	: 2
Accidents de circulation	: 5
Accidents du travail	: 2
Chutes à domicile	: 3

Matériel et méthodes

Le tableau No. 1 résume les données cliniques des 30 patients souffrant d'une fracture de jambe qui ont servi à notre travail de recherche. Tous ces patients ont été traités orthopédiquement (5, 8). Une extension par broche calcanéenne a été appliquée durant deux à trois semaines suivie d'un plâtre cruro-pédieux. Une fenêtre était pratiquée dans l'appareil plâtré au niveau de la fracture permettant de pratiquer les examens scintigraphiques sans risque d'une erreur due au plâtre. 6 patients ont pu recevoir immédiatement leur appareil plâtré sans extension préalable.

3 malades sur 4 ont pu bénéficier dès la 7ème ou la 8ème semaine de l'évolution de leur fracture d'un appareil de contention du type Sarmiento (31, 13) permettant une charge progressive et l'entraînement des mouvements du genou et de la cheville.

15 malades ont reçu un traitement de Calcitonine porcine (1) à la dose de 5 u. MRC durant 6 jours par semaine et durant 12 semaines, soit un total de 72 injections par patient. Le traitement a toujours débuté le 10ème jour après la fracture.

15 autres malades ont été traités et contrôlés de la même façon sans recevoir de Calcitonine et ont constitué le groupe témoin.

(1) (Calcitonine fabriquée par les Laboratoires Roussel, Paris) (Nom commercial : Staporos)

Les critères d'évolution de la fracture

Nos premières tentatives d'influencer la consolidation des fractures par la Calcitonine nous avaient montré que ni l'évolution clinique, ni les images radiologiques ne montraient de différence significative entre les patients recevant cette hormone et les témoins. Seules les techniques d'analyse très fines de la minéralisation osseuse utilisées par A. Baud avaient pu mettre en évidence de minimes différences dans quelques cas.

Nous avons donc essayé de mettre en évidence une éventuelle action de la Calcitonine en utilisant les techniques scintigraphiques. Un premier groupe de patients semblait en effet montrer des différences encourageantes (Ram et coll. 1977) (30) de sorte que, pour apprécier la consolidation de leur fracture, nous avons appliqué à tous nos patients le programme de contrôle suivant :

Examens cliniques

Tous les patients ont été examinés par le même médecin dès leur entrée à la Clinique et durant les 4 mois suivants. Un dernier contrôle était encore fait entre le 6ème et le 8ème mois.

Examens radiographiques

Un cliché de face et de profil de la jambe a été pris chaque mois durant les 4 premiers mois ou jusqu'à consolidation clinique obtenue.

Examens scintigraphiques

L'étude scintigraphique du foyer de fracture comparée au tibia de la jambe saine a été faite au moyen de méthylidiphosphonate marqué au Technicium 99^m . Lors de chaque examen deux lectures ont été faites :

a) Dans la phase de perfusion, soit 5 minutes après l'injection intra-veineuse.

Un rapport entre la perfusion de la jambe fracturée et celle de la jambe saine a été établi et dénommé "indice moyen de perfusion NP"

$$(NP = \frac{\text{Perfusion jambe fracturée}}{\text{Perfusion jambe saine}}).$$

b) Dans la phase de captation du tissu osseux, soit 4 heures après l'injection.

Un second rapport de l'activité de la jambe fracturée comparée à celle de la jambe saine a été calculé et dénommé "indice moyen de captation NC"

$$(NC = \frac{\text{Captation jambe fracturée}}{\text{Captation jambe saine}}).$$

c) Nous avons enfin apprécié l'activité globale du foyer de fracture par un rapport entre l'indice de perfusion et celui de captation nommé "activities rate"

$$\text{ou } \underline{\text{indice AR}} \quad (AR = \frac{NC}{NP}).$$

Ces indices ont été établis pour tous les témoins et pour tous les patients traités à la Calcitonine et soumis à l'analyse statistique.

RESULTATS

1. Appréciation clinique

Durant la période d'extension en milieu hospitalier nous n'avons relevé aucune différence certaine de l'évolution du foyer de fracture chez les patients traités et chez les témoins. L'hématome, la réaction inflammatoire du foyer de fracture, l'intensité de la douleur, la rapidité de la régression de l'oedème, ont été semblables dans les deux groupes, ou tout au plus avons-nous eu l'impression que chez certains malades traités à la Calcitonine, la période inflammatoire douloureuse était un peu moins marquée et un peu moins durable.

25 patients ont consolidé leur fracture dans les délais normaux, c'est-à-dire entre 2 et 4,5 mois.

2 patients, 1 témoin et 1 malade recevant la Calcitonine ont évolué vers une pseudarthrose qui a nécessité une ostéo-synthèse et une greffe. (Voir Fig.3).

3 patients, 2 traités par la Calcitonine et 1 témoin ont présenté un retard de consolidation. Le premier souffrait d'une fracture à trois fragments avec une nécrose partielle et a consolidé en 20 mois. (Fig. 1). Le second a présenté une thrombophlébite avec embolie à la 5ème semaine. Sa fracture a consolidé au 7ème mois. Le dernier n'était solide qu'après 7 mois sans cause apparente de cette longue évolution.

Nous n'avons pu enregistrer d'effets secondaires importants de la préparation de Calcitonine utilisée. 3 femmes se sont plaintes de bouffées de chaleur à la 4ème semaine du traitement, une jeune malade s'est plainte de quelques nausées après l'injection durant les premiers jours de l'administration de la Calcitonine. Aucun de ces effets secondaires ne nous a obligés à interrompre le traitement.

2. Appréciation radiographique

L'évolution de la consolidation a été appréciée sur les clichés radiographiques standards en double aveugle par trois orthopédistes de la Clinique ne participant pas à ce programme de recherche.

Ils ont exclu 4 cas où les clichés radiographiques étaient techniquement mal appréciables. Ils ont classé les cas suivants en trois catégories :

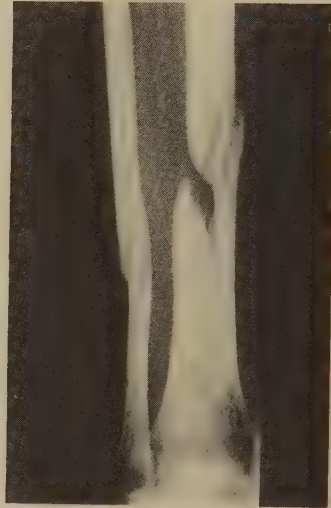
- a. Cas à évolution rapide avec la formation précoce d'un cal visible et une image de consolidation dans les délais physiologiques. 10 patients ont été placés dans ce groupe, 5 témoins et 5 traités.
- b. Une évolution lente avec un cal peu développé et une image de consolidation peu rassurante au 3ème mois. 11 cas font partie de ce groupe, 7 traités et 4 témoins.

Figure No I PATIENT AVEC RETARD DE CONSOLIDATION
CAS 3 CT - patient traité par Calcitonine

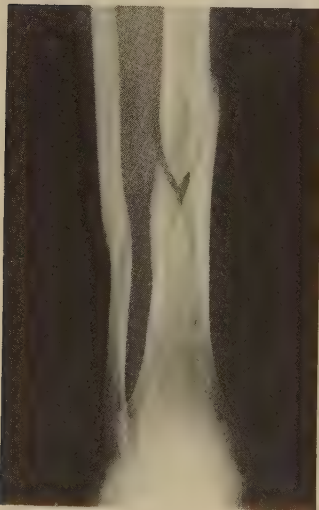
Départ



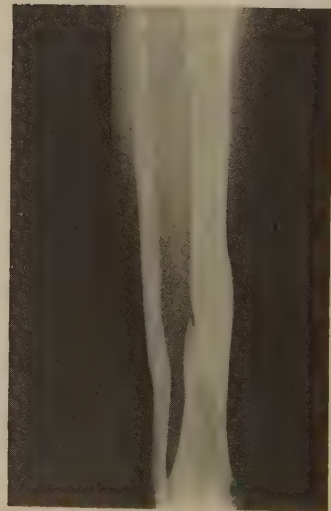
5-mois



8-mois

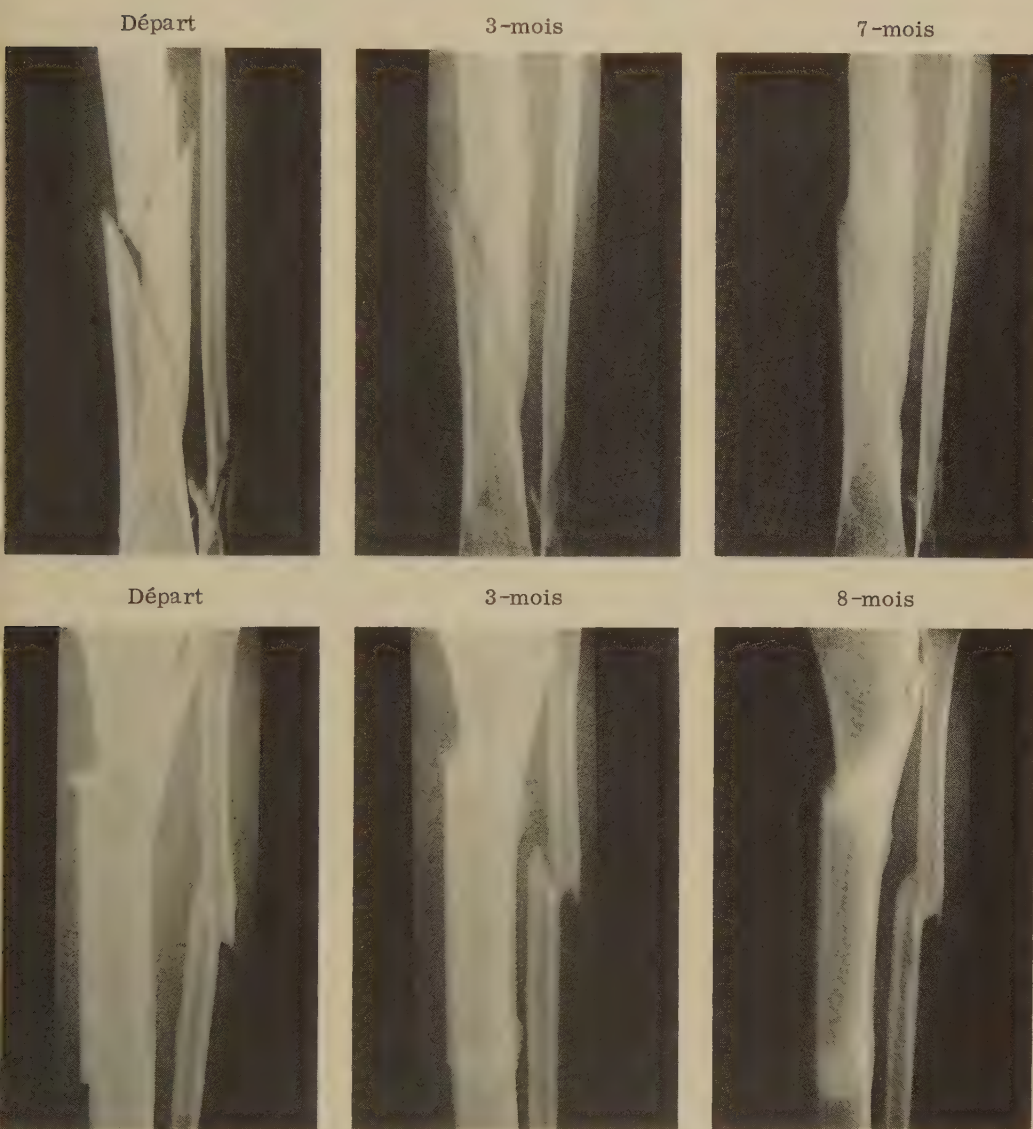


20-mois



Evolution radiologique d'une fracture avec retard de consolidation, traitée par Calcitonine, finalement consolidée par un traitement conservateur en 20 mois.

Figure No II PATIENTS AVEC L'EVOLUTION NORMALE
 CAS 5 T - patient non traité-Témoin
 CAS 6 CT - patient traité par Calcitonine



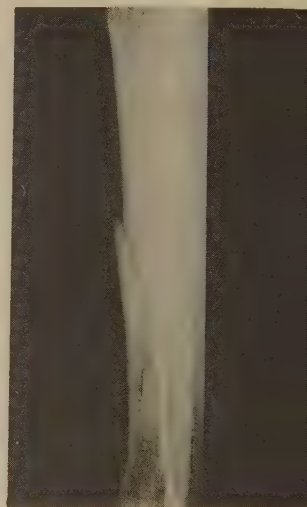
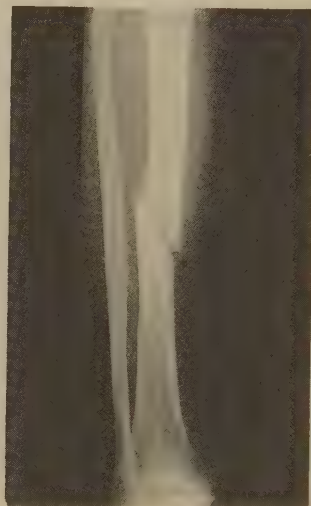
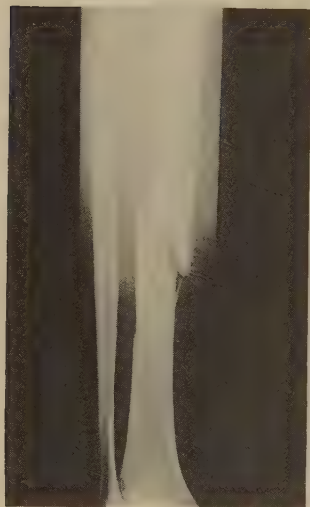
L'évolution de consolidation de la fracture chez les patients traités et non traités par Calcitonine, est radiologiquement la même, et il n'y a pas de différence significative de l'aspect du cal.

Figure No III PATIENTS AVEC LA PSEUDARTHROSE
 CAS 14 CT - patient traité par Calcitonine
 CAS 15 T - patient non traité-témoin

Départ

8-mois

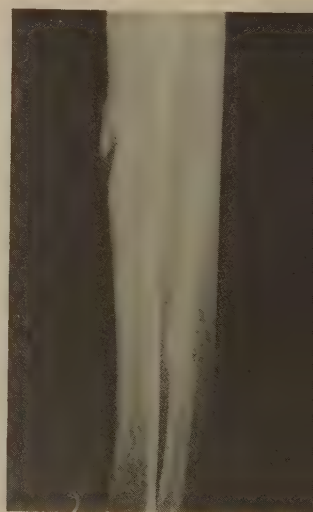
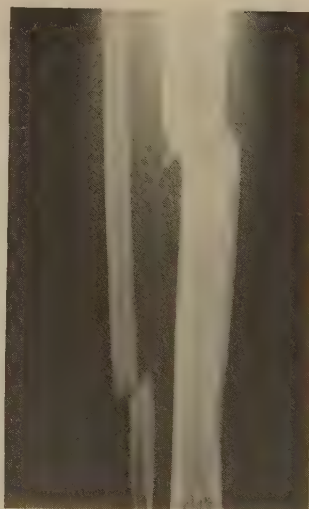
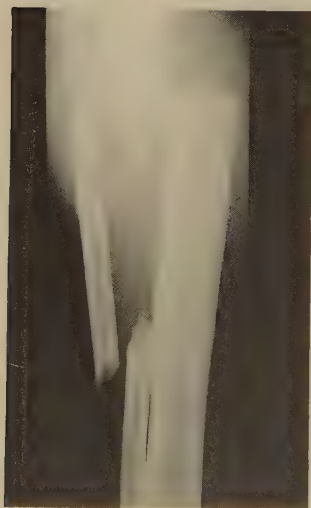
8-mois profil



Départ

5-mois

5-mois profil



Les patients traités et non traités par Calcitonine, présentant une pseudarthrose du foyer de la fracture, ont l'évolution radiologique semblable sans différence significative.

c. Des retards de consolidation et des pseudarthroses qui correspondent aux 5 cas mentionnés plus haut.

La confrontation des clichés radiographiques standards ne nous a donc pas permis de mettre en évidence une différence significative quelconque entre l'évolution radiologique d'une fracture traitée par la Calcitonine et d'une fracture laissée à son évolution naturelle (Fig. No. 2 et 3).

3. Appréciation scintigraphique

Les tableaux Nos. 2 et 3 présentent les divers indices mesurés chez les patients témoins et chez les patients recevant la Calcitonine.

Les figures Nos. 4 et 10 illustrent l'évolution de ces divers indices au cours de la consolidation de la fracture et donnent quelques exemples des différences constatées. Relevons quelques points particulièrement intéressants :

• La perfusion du foyer de fracture diminue un peu plus rapidement au cours des premiers mois de leur traitement chez les patients recevant de la Calcitonine (Fig. 4). Nous enregistrons une diminution de l'indice de perfusion de 60 % chez ces derniers par rapport à une diminution de 49 % chez les témoins. Puis les deux courbes présentent une évolution plus parallèle, la différence de perfusion n'étant plus significative.

L'indice de captation présente une évolution encore plus disparate entre les deux groupes (Fig. 5, 6, 7). La captation osseuse augmente au cours des premiers mois dans le groupe témoin comme dans le groupe traité (environ 16 % par rapport à l'indice de départ). Puis, durant les deux mois suivants, l'indice de captation continue à augmenter très nettement dans le groupe témoin alors qu'il diminue chez les patients recevant de la Calcitonine pour retrouver une évolution parallèle au cours du 3ème mois. A la fin de ce dernier, nous enregistrons une différence très importante de l'activité de captation du foyer de fracture entre les deux groupes, les patients traités à la Calcitonine montrant une activité fortement diminuée.

L'indice AR ne nous a pas montré de variations significatives entre les deux groupes. Relevons les chiffres très bas de cet indice dans les cas évoluant vers un retard de consolidation ou une pseudarthrose. (Voir Tableau 2, 3 et Fig. 8, 9, 10).

Tableau 2
Patients traités par calcitonine

Cas No	Premier examen				2ème examen après 1 mois				3ème examen après 2 mois				4ème examen après 3 mois			
	NP	NC	AR		NP	NC	AR		NP	NC	AR		NP	NC	AR	
1		4				4,96			0,77	3,89	5,05		0,94	4,44	4,72	
2	2,10	1,86	0,89		1,18	7,8	6,61		0,87	3,74	4,30		1,04	4,23	4,07	
3	2,17	2,83	1,30		1,26	2,28	1,81		0,64	1,97	3,08		1,21	2,66	2,20	
4	1,39	4,26	3,06		1,13	6,00	5,31		2,35	2,85	1,21		0,88	2,21	2,51	
5	1,81	2,73	1,51		1,05	4,43	4,22		0,87	6,42	7,38		1,11	3,67	3,31	
6	1,81	5,68	3,14		0,80	4,02	5,03		0,59	3,72	6,31		1.	5,17	5,17	
7	1,21	5,61	4,64		1,43	5,63	3,94		1,55	4,88	3,15		0,85	4,16	4,89	
8	4,11	6,23	1,52		1,45	10,15	7,00		1,91	14,85	7,77		2,64	15,42	5,84	
9	1,28	5,71	4,46		0,88	4,88	5,55		0,74	4,51	6,09		1,49	4,50	3,02	
10	2,0	2,87	1,44		0,95	7,02	7,39		1,24	8,09	6,52		1,67	7,90	4,73	
11	1,96	6,32	3,22		1,13	7,52	6,65		1,23	5,78	4,70		1,82	8,26	4,54	
12	2,17	5,22	2,41		1,06	5,20	4,91		1,80	5,54	3,08		3,43	4,37	1,27	
13	2,39	7,70	3,22		1,04	3,84	3,69		0,98	4,04	4,12		1,28	5,29	4,13	
14	3,54	5,89	1,66		1,08	4,31	3,99		1,07	4,99	4,66		1,20	4,01	3,34	
15	3,56	3,46	0,97		1,05	3,56	3,39		1,80	3,66	2,03		1,70	6,53	3,84	
Moyenne	2,25	4,69	2,08		1,11	5,44	4,90		1,23	5,26	4,28		1,48	5,52	3,73	

Tableau 3
Patients non traités par calcitonine

Cas No	Premier examen			2ème examen après 1 mois			3ème examen après 2 mois			4ème examen après 3 mois		
	NP	NC	AR	NP	NC	AR	NP	NC	AR	NP	NC	AR
1	2,43	2,2	0,71	1,20	7,06		1,65	7,96	4,82	1,27	6,54	5,27
2	1,32	1,72	3,24	0,74	3,80	3,17	1,05	7,63	7,27	1,07	8,05	7,52
3	1,32	4,23	3,24	0,74	5,84	7,89	0,84	4,75	5,65	0,90	6,20	6,89
4	1,32	4,90	4,90	0,76	3,15	4,14	0,90	4,75	5,28	2,33	5,23	1,24
5	1,03	5,50	5,34	1,78	6,84	3,84	0,90	5,86	6,51	1,78	5,28	2,97
6	1,45	12,16	8,39	0,76	5,58	7,34	1,08	6,03	5,58	1,23	8,21	6,67
7	1,50	5,33	3,55	1,23	9,0	7,32	0,85	10,65	12,53	1,27	12,35	9,72
8	1,73	1,99	1,15	1,21	3,47	2,87	0,57	2,89	5,07	0,69	5,26	7,62
9	1,46	6,23	4,27	1,22	5,56	4,56	1,21	7,16	5,92	1,31	10,51	8,02
10	1,53	3,47	2,27	1,17	6,21	5,31	1,15	8,38	7,29	1,65	10,76	6,52
11	4,30	3,89	0,90	0,85	5,13	6,04	3,30	10,	3,03	5,54	8,23	1,49
12	2,61	11,07	4,14	1,11	9,15	8,24	1,83	12,45	6,80	1,68	5,24	3,12
13	1,23	3,64	2,96	2,06	8,21	3,99	1,39	5,71	4,11			
14	3,48	5,30	1,52	1,73	2,85	3,82	2,02	5,50	2,72	1,88	5,50	2,93
15	2,93	3,16	1,42	0,66	5,23	7,92	1,18	4,44	3,76	1,20	4,74	3,95
Moyenne	1,95	4,99	2,56	1,18	5,81	4,92	1,33	6,94	5,22	1,70	7,29	4,29

GRAPHIQUE No. IV

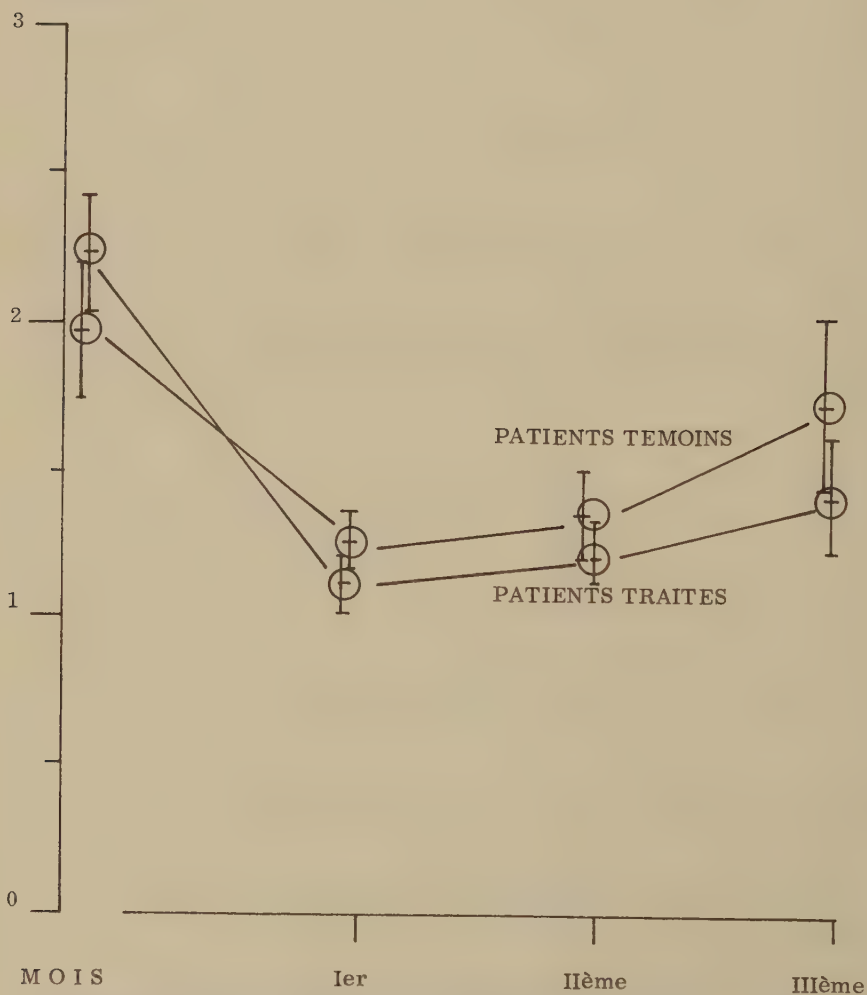
MOYENNE DES INDICES DE PERFUSION DE 30
PATIENTS

15-PATIENTS TRAITES PAR CALCITONINE

15-PATIENTS NON TRAITES-TEMOINS

M. INDICES DE
PERFUSION

$$\bar{X} \pm s_{\bar{X}} = 0,66$$



Ce graphique montre que les patients traités par Calcitonine ont un foyer de fracture hypoperfuse par rapport aux patients non traités.

GRAPHIQUE No V

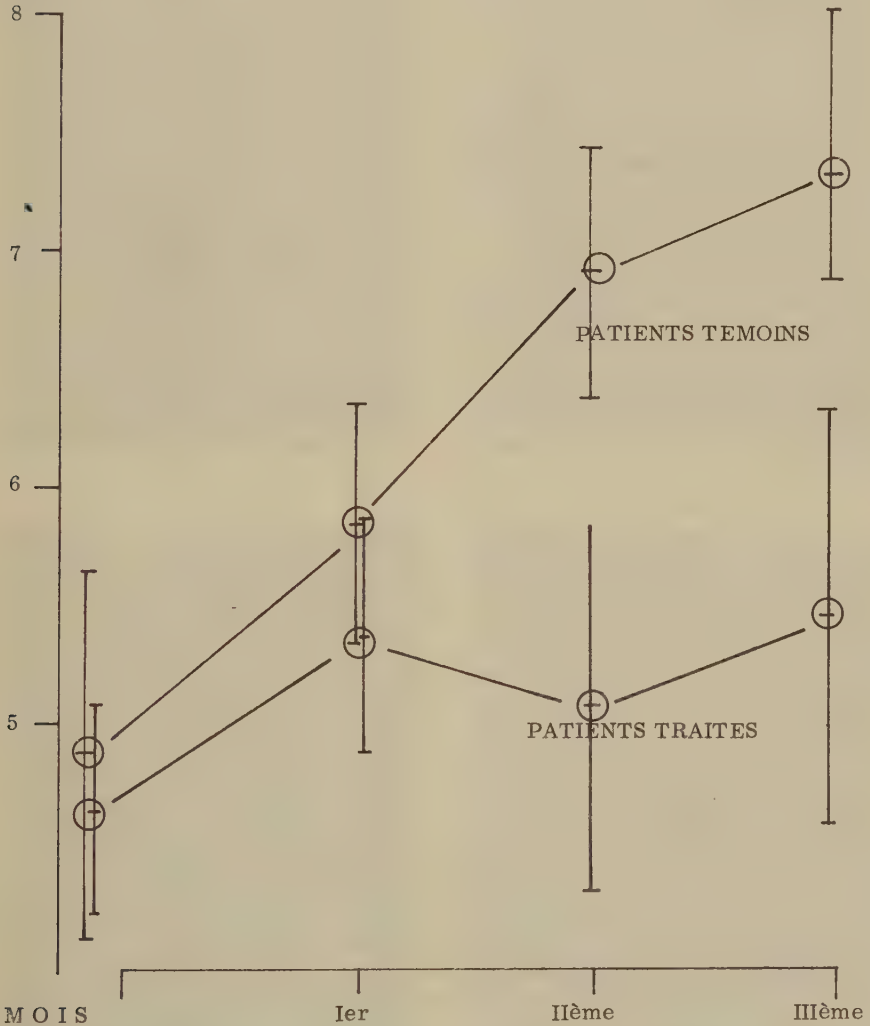
MOYENNE DES INDICES DE CAPTATION DE 30
PATIENTS

15-PATIENTS TRAITES PAR CALCITONINE

15-PATIENTS NON TRAITES-TEMOINS

M. INDICES DE
CAPTATION

$$\bar{X} \pm s_{\bar{X}} = 0,66$$



Ce graphique montre que les patients traités par Calcitonine ont un foyer de fracture hypocaptant par rapport aux patients non traités.

Figure No VI PATIENT AVEC L'EVOLUTION NORMALE
CAS 6 CT-patient traité par Calcitonine

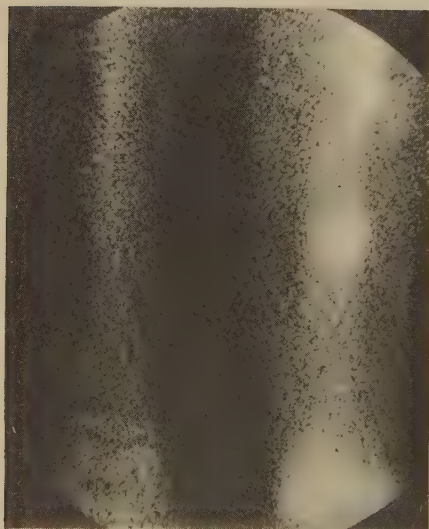
Départ



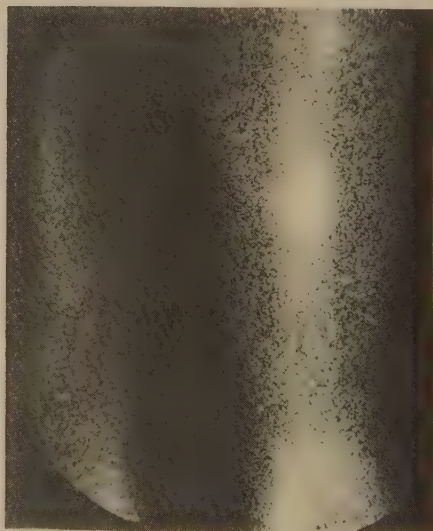
1-mois



2-mois



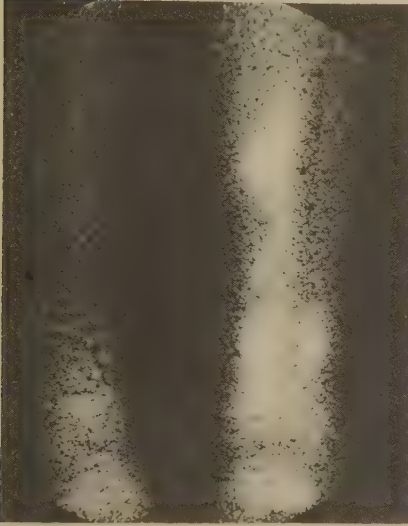
3-mois



Ces images nous montrent une hypocaptation du foyer de la fracture chez le patient traité par Calcitonine par rapport au patient non traité.

Figure No VII PATIENTE AVEC L'EVOLUTION NORMALE
CAS 5 T-patient non-traité-Témoin

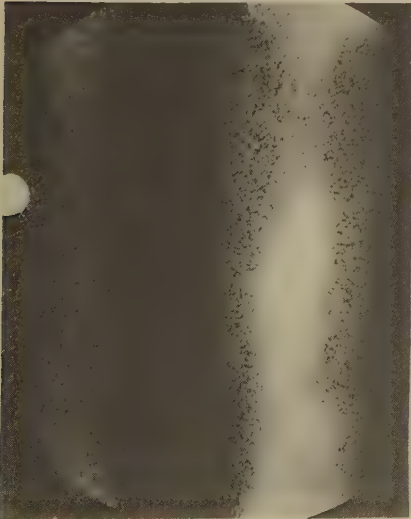
Départ



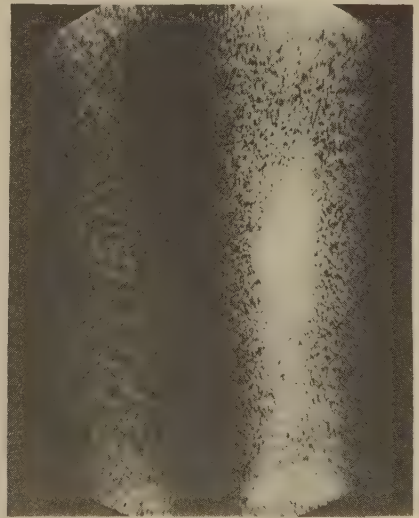
1-mois



2-mois



3-mois



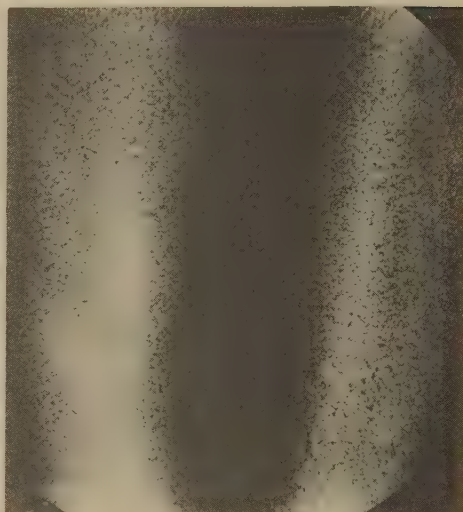
Les patients non traités-Témoins ont une augmentation progressive de captation du foyer de la fracture.

Figure No VIII PATIENT AVEC RETARD DE CONSOLIDATION
CAS 3 CT-patient traité par Calcitonine

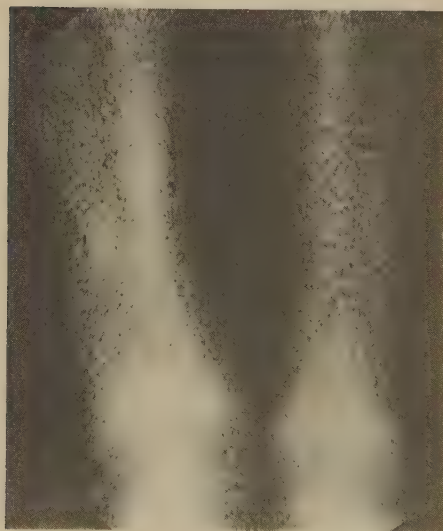
Départ



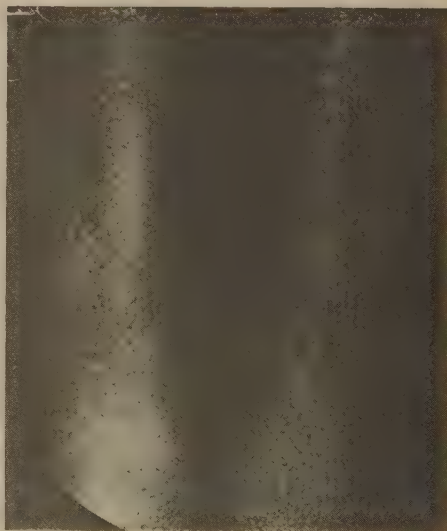
1-mois



2-mois



3-mois



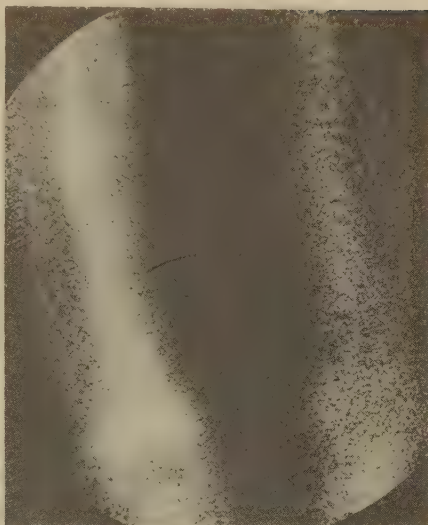
Basse captation chez un patient présentant un retard de consolidation du foyer de la fracture.

Figure No IX PATIENT AVEC PSEUDARTHROSE
CAS 14 CT-patient traité par Calcitonine

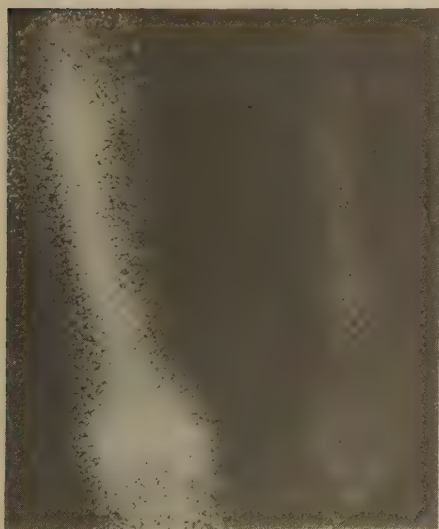
Départ



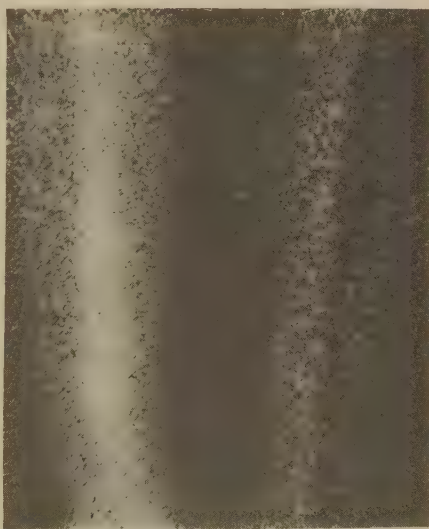
1-mois



2-mois



3-mois



Ces images nous présentent une captation basse chez le patient avec pseudarthrose.

Figure No X PATIENT AVEC PSEUDARTHROSE
CAS 15 T-patient non traité-Témoin

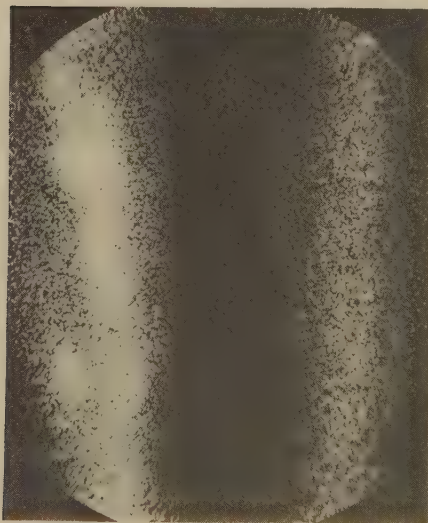
Départ



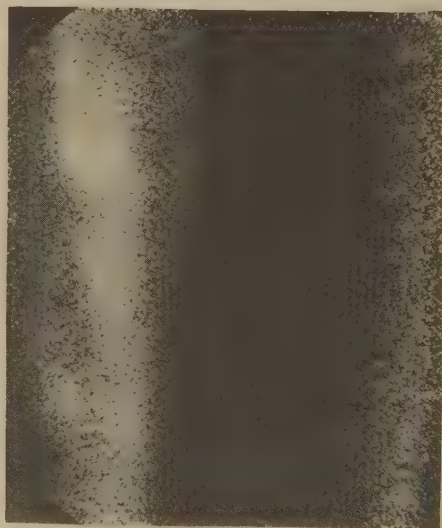
1-mois



2-mois



3-mois



Ces images nous présentent une captation basse chez le patient avec pseudarthrose.

ANALYSE STATISTIQUE

Mr. P. Vuagnat de l'Institut de mathématique de l'Université de Genève a effectué les tests de linéarité et de parallélisme qui ont montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les cas traités et non traités. Par contre, l'analyse de covariance qui fait intervenir l'ensemble des résultats des 3 examens, montre que les deux groupes diffèrent en ce qui concerne NC et AR.

ANALYSE DE COVARIANCE ENTRE TRAITES ET NON TRAITES

NP	NC	AR
$F=0,734^0 (1,84)$	$F = 5,448^* (1,86)$	$F=5,938^* (1,84)$
$F_{0,05} (1,80) = 3,96$	$F_{0,05} (1,90) = 3,95$	

Discussion

L'interprétation des variations des indices de captation et de perfusion est encore difficile, les modifications constatées se trouvant parfois à la limite de leur signification statistique.

Les travaux de base sur la scintigraphie osseuse (Bauer 1968-1975) (2,3), Burdet, Lacroix, Maclin (15,32) et en particulier les travaux s'intéressant à la consolidation des fractures (Wendeborg, etc.) (34) ont montré que le foyer présentait presque toujours et très rapidement une hypercaptation qui pouvait atteindre 7 à 30 fois la normale après 3 à 10 mois et rester élevée plusieurs années après la guérison de la fracture (Bauer, Wendeborg, Muheim) (27,28). Heppenstall, Goodwin et coll. (16) estiment que la formation du cal ou celle des cicatrices de tissus mous ne se fait bien que dans des conditions d'hypoxémie relatives, la mesure du taux de consommation d'oxygène n'est en effet pas élevée durant les processus de réparation osseuse. Il semble également que le dépôt de calcium dans une région de remaniement actif se fait mieux dans des conditions hypoxiques. Par contre, lorsque des signes d'hypercaptation importants apparaissent et surtout persistent, nous devons suspecter des troubles de la consolidation (Oberson, 29).

La Calcitonine tente à diminuer plus rapidement que normalement la phase d'hypervascularisation et d'hypercaptation accélérant ainsi le processus de retour à la normale. Nous savons que le foyer de fracture passe par une première phase de résorption suivie d'une phase de reconstruction (Dhem 1977, Mc Kibbin 1978, 22). L'expérimentation sur le lapin semble montrer que la Calcitonine raccourcit cette phase de résorption au profit de celle de la reconstruction chondro- et ostéogénique. Mais il semble qu'il faille administrer l'hormone

thyroïdienne précocément après le traumatisme pour qu'elle puisse produire tout son effet (Dhem).

Cette action dépressive de la Calcitonine sur la perfusion et la captation de l'os fracturé n'est bénéfique que dans certaines limites. Les variations de l'indice AR (captation sur perfusion) expriment bien les différences entre la captation qui reste très longtemps élevée après le traumatisme alors que la vascularisation revient à des taux plus ou moins voisins de la normale. Une pseudarthrose atrophique (Muheim) présente une captation anormalement basse alors qu'une pseudarthrose hypertrophique s'accompagne d'une captation anormalement élevée. Des 5 patients qui, dans notre série, ont présenté un retard de consolidation ou une pseudarthrose, 4 d'entre eux présentaient à la fin du premier mois, et le 5ème à la fin du 2ème mois, un indice AR plus petit que 4. Les chiffres que nous avons pu enregistrer semblent montrer que lorsque cet indice descend au-dessous de 4 ou monte au-delà de 8, une pseudarthrose ou un retard de consolidation importants sont à craindre. Des chiffres entre 5 et 6 expriment un rapport optimum et correspondent à une évolution vers la consolidation dans des délais physiologiques et cela dès la fin du 2ème, voire du premier mois.

Certes, ces premiers résultats ne permettent pas de tirer des conclusions pratiques, pas plus que des interprétations théoriques solidement étayées. Ils démontrent cependant que la Calcitonine a un pouvoir certain sur le processus de réparation des fractures chez l'homme dans le sens d'une accélération du retour à la normale de la phase d'hypervascularisation survenant immédiatement après le traumatisme comme celle d'hypercaptation du foyer de fracture durant normalement beaucoup plus longtemps. Les travaux expérimentaux de Dhem comme notre première impression clinique parlent en faveur d'un traitement aussi précoce que possible, c'est-à-dire dès le premier jour de la fracture et à faibles doses (1 à 5 u. MRC intra-musculaires durant 6 jours par semaine durant 3 semaines devraient être suffisantes). Le nombre d'injections pourrait ensuite rapidement diminuer en fonction de l'évolution du cas, toute poursuite du traitement au-delà de la 4ème ou 5ème semaine semblant inutile.

Résumé

L'influence de la Calcitonine sur la consolidation d'un foyer de fracture a été étudiée chez 30 malades présentant une fracture fermée de jambe. 15 d'entre eux ont servi de témoins, 15 autres ont reçu durant 6 semaines un traitement de Calcitonine porcine. L'évolution du foyer de fracture a été étudiée au moyen des critères cliniques et radiographiques standards. Ces critères ont été confrontés avec le résultat de scintigraphies osseuses au moyen de diphosphonate marqué au Technicium 99m . La scintigraphie a permis de mesurer l'indice de perfusion du foyer de fracture, un indice de captation et un indice des activités globales réunissant le taux de vascularisation et de captation. Si un traitement à la Calcitonine ne permet pas de mettre en évidence de modifications de l'évolution clinique ou radiologique du foyer de fracture, les résultats de l'examen scintigraphique montrent que les patients traités présentent un retour plus précoce à la normale de l'hypervascularisation et surtout de l'hypercaptation qui fait suite au traumatisme. Ces résultats préliminaires ne permettent

pas encore de donner une interprétation tout à fait satisfaisante de ces phénomènes ni d'en tirer des conclusions pratiques définitives. Ils permettent cependant de mettre en évidence une action certaine de la Calcitonine sur l'évolution des processus réparateurs des fractures des os longs chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARGEMI, B., SCHIANO, A. : La thirocalcitonine, acquisitions physiologiques récentes. *Rev. franç. Endocr. clin.* 16-1, 1975.
2. BAUER, G. : The use of radionuclides in orthopaedics. *J. Bone Jt Surg.* 50-A, 8, 1681-1709, 1968.
3. BAUER, G. : Progress in the use of radionuclides in orthopaedics. *Acta orthop. Scand.* 46, 1-6, 315-322, 1975.
4. BLOCH-MICHEL, H., CAYLA, J., DELBERRE, F., MILHAUD, G., RENIER, C., VIGNIN, G., BREGEON, C., COUTRIS, G., PANSU, D., RONDIER, J., WALTZING, P. : Etude coopérative sur le traitement de long cours de l'ostéoporose par la Thirocalcitonin à faible dose. *Rev. Rhum.* 41 (2), 93-104, 1974.
5. BOHLER, L. : Technique du traitement de fracture. T. 2, 1280-1318, 1944.
6. COPP, D. : Calcitonin. The biochemistry and physiology of bone. 2nd ed. Academic Press, N.Y. and London, Vol. 2, 337-356, 1972.
7. COPP, D., BELANGER, L., DIMOND, M., NEWSOME, F., DOR, D. : Ultimobranchial function in non-mammals. In "Endocrinology" 1971 (Proc. 3rd. intl. symp. London 1971) Ed. Heinemann, London, 27, 1972.
8. D'AUBIGNE R. MERLE : Traumatologie. Ed. Flammarion. Fracture de jambe, 913-928, 1951.
9. DURIEZ, J., FLAUTRE, B. : Ostéogénèse, activité ostéocytaire et Calcitonine. *Acta orthop. Belg.* T.39, fasc. 2, 417-478, 1973.
10. DURIEZ, J., FLAUTRE, B. : Effet de la Calcitonine sur l'ostéogénèse Etude en microscopie de fluorescence au niveau du tissu osseux spongieux iliaque normal de l'homme et du chien. *La Nouvelle Presse Médicale*, T. 2, 46, 22-29, 12, 3103-3106, 1973.
11. DURIEZ, J. : Fixation calcique périostéocytaire et Calcitonine. Etude micro-radiographique dans 5 cas d'ostéogénèse imparfaite. *La Nouvelle Presse Médicale*, juin 1974.
12. FOURNIE, A., VALVERDE, C., TAP, G., BAZERQUE, J.-J., AYROLLES, C. : Test d'hypocalcémie aiguë à la Calcitonine de porc et de saumon. *Rev. Rhum.* 44 (2), 91-98, 1977.

13. FRITSCHY, D., BURDET, A. : Le traitement des fractures de jambe selon Sarmiento. Méd. et Hyg. 35, 2437-2440, 1977.
14. GASSER, A. et COURVOISIER, B. : Le traitement de la Maladie de Paget. Méd. et Hyg. 35, 3866-3870, 1977.
15. GILLET, M., BLANQUET, P., DAVID-CHAUSSE, J. : Exploration isotopique par le Sr 87m au cours des ostéonécroses de l'adulte. Communic. 5e confér. intl. malad. rhum. Aix-les-Bains. Rev. Rhum. 211-213, 1972.
16. HEPPENSTALL, R., GOODWIN, C., BRIGHTON, C. : Fracture healing in the presence of chronic hypoxia. J. Bone Jt Surg. 58-A, 8, 1153-1156, 1976.
17. HIRSCH, P., GAUTHIER, G., MUNSON, P. : Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve as factors affecting responses to parathyroidectomy in rats. Endocrinology, 73, 244, 1963.
18. HIRSCH, P., MUNSON, P. : Thirocalcitonin. Physiol. Rev. 49, 548, 1969.
19. JOWSEY, J., RIGGS, B., GOLDSMITH, R., KELLY, P., ARNAUD, C. : Effects of prolonged administration of porcine Calcitonin in post-menopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 33, 752-758, 1971.
20. LANGER, B., PEYTREMANN, A., RUFENER, C., JENNY, M. : Effets comparés de l'administration d'une dose unique de Calcitonine synthétique (de type humain et de type saumon) chez l'homme normal et chez les sujets atteints de Maladie de Paget ou d'hypercalcémie. Schweiz. med. Wschr. 101, 69-80, 1971.
21. MANDERLIER, Th., FUSS, M., BRAUMAN, J., ORLOFF, S., BERGANS, A., CORVILAIN, J. : Traitement de la Maladie de Paget par la Calcitonin de saumon. Rev. Rhum. 44 (1), 59-66, 1977.
22. McKIBBIN, B. : The biology of fracture healing in long bones. J. Bone Jt Surg. Brit. vol. 60-B, 2, ISSN 0301-620X, 150-162, 1978.
23. MILHAUD, G. : La Thirocalcitonine, les connaissances actuelles et les applications cliniques. Rev. Prat. 18, 6, 823-835, 1968.
24. MILHAUD, G., BLOCH-MICHEL, H., COUTRIS, G., MORIN, Y., ROUAUD, J.P. : Effets de la thyrocalcitonine de porc sur l'ostéoporose humaine. C.R. Acad. Scienc. D.T. 268, 3100-3102, 1969.
25. MILHAUD, G., MOUKHTAR, M., BOURICHON, J., PERAULT, A. : L'existence et l'activité de la thyrocalcitonine chez l'homme. C.R. Acad. sci. Paris, 261, 4513-4516, 1965.
26. MILHAUD, G., MOUKHTAR, M., CHERIAN, G., PERAULT, A. présentée par TREFOUEL, J. : Effet de l'administration de thyrocalcitonine sur les principaux paramètres du métabolisme du calcium du rat normal et du rat thyroparathyroïdectomisé. C.R. Acad. Sc. Paris, T. 262, Série D 511-514, 1966.

27. MUHEIM, G. : Assessment of fracture healing in man by serial 87m Strontium scintimetry. Acta orthop. Scand. 44, 631, 1973.
28. MUHEIM, G., DONATH, A. : A propos de l'article de R. Sauer : Die Stellung des Strontium-87m in der Skelettszintigraphie. Schweiz. med. Wschr. 101, 1129-1137, 1971.
29. OBERSON, R., AZAM, F. : La scintigraphie osseuse en traumatologie. Méd. et Hyg. 35, 2511-2518, 1977.
30. RAM, M., TAILLARD, W., DURIC, B., DONATH, A. : La mesure de la perfusion osseuse et de sa variabilité à l'aide de méthodes radio-isotopiques. SOFCOT, 12e réun. ann. Paris, communic. partic. nov. 1977.
31. SARMIENTO, A. : Functional below-the-knee cast for tibial fractures. J. Bone Jt Surg. 49-A, 5, 855-875, 1967.
32. SEGMULIER, G., CECHE, O., BEKIER, A. : Die osteogene Aktivität im Bereich der Pseudarthrose langer Röhrenknochen. 39 Z. Orthop. 106, 3, 599-609, 1969.
33. WEST, T., O'RIORDAN, J., COPP, D., BATES, R., CARE, A. : The effect of hypocalcaemia on the secretion of calcitonin. J. Endocr. 56, 463, 1973.
34. WENDEBERG, B. : Mineral metabolism of fractures of the tibia in man studied with external counting of Sr-85. Acta orthop. Scand. suppl. 52, 1961.

